Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. R. Staehelin)

# Ueber die gegenseitige Beeinflussung von Antigenen bei der Anaphylaxie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

**Wilhelm Brack**
aus Basel

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Jena
Gustav Fischer
1921

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor R. Staehelin.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXXI.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

In seinem Sammelreferat „Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung“ [1]) sagt Doerr: „Ein Ueberblick über die neueren Arbeiten lehrt uns zunächst, daß auch heute noch keine Theorie über das Wesen der anaphylaktischen Phänomene existiert, die sich allgemeiner Anerkennung erfreut.“ „Daß die Symptome bei der klassischen anaphylaktischen Versuchsordnung auf einer Reaktion zwischen Eiweißantigen und korrespondierendem Antikörper beruhen, gilt nach wie vor als gesichert.“ Ich werde mich im folgenden im wesentlichen auf die Arbeiten über die klassische Anaphylaxie beschränken, da der Beweis der Identität der verschiedenen anderen Anaphylaxien (z. B. Anaphylatoxin-, Pepton-, Giftanaphylaxie) noch nicht sicher erbracht ist.

Was in meiner Arbeit auf der gegebenen Grundlage geprüft werden soll, ist die Frage nach der gegenseitigen Beeinflussung verschiedener Antigene im anaphylaktischen Versuch: d. h. es soll geprüft werden der Ausfall und Ablauf der anaphylaktischen und antianaphylaktischen Reaktion:

1) bei der Sensibilisierung mit mehreren Antigenen,

2) bei der Reinjektion eines heterologen Serums bei einem einfach sensibilisierten Tier, und

3) bei mehrfachen Injektionen mit sehr großen Dosen eines Serums.

Die erste der drei Fragen wurde von Benjamin und Witzinger [2]) in dem Sinne entschieden, daß sie glauben, auf Grund ihrer klinischen

1) Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 257.

2) Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 2 u. 3, 1911.

und experimentellen Untersuchungen „die Konkurrenz der Antigene in Klinik und Experiment“ ein biologisch begründetes Gesetz aufzeichnen zu können, das in seiner allgemein geltenden Formulierung lautet: „Die Reaktionen auf 2 dem Organismus einverleibte Antigene laufen nicht voneinander unbeeinflußt nebeneinander ab.“ Was das Resultat ihrer Versuche anbetrifft, formulieren sie ihre Ansicht: „Wir stellen uns nach allen vorgebrachten Tatsachen vor, daß bei Einführung zweier Antigene in quantitativ differenten Mengen eine Beeinflussung der gegen das niedriger dosierte Antigen gebildeten Antikörper erfolgt.“ Sie zitieren zur Veranschaulichung dieses Gedankens einen Erklärungsversuch, den Friedberger für seine Immunisierungsversuche mit verschiedenen Bakterien gegeben hat: „Man braucht sich nur vorzustellen, daß die größeren Mengen von Rezeptoren der ersten Bakterienart in ihrer Ueberzahl der Produktionskraft die Ambozeptoren liefernden Zellen derart in Anspruch nehmen, daß sie in ihrer Funktionstüchtigkeit geschwächt sind und daher weniger Ambozeptoren für sie liefern können, wenn auch deren Produktionen anderen Gruppen der betreffenden Zellen obliegen.“ Auch Madsen[1]) gibt nach den Versuchen von Jörgensen über Immunisierung an, daß bei Injektion von 2 Antigenen in Zwischenräumen von einigen Tagen die erste Einspritzung in der Regel die größte Antikörperkurve ergibt. Jörgensen[2]) stellte ebenfalls fest, daß die Agglutininkurve durch Injektion verschiedener Mikroben für die letzten relativ gering ausfalle.

Es sind jedoch solche Versuche stets nur mit Vorsicht zu bewerten. da die Gesetze der Immunisationsvorgänge nicht identisch zu sein brauchen mit denen der Anaphylaxie. Aus den Experimenten von Benjamin und Witzinger ergibt sich deutlich, daß durch prophylaktische oder intermediäre große Serumdosen der anaphylaktische Shock verhindert, oder doch stark abgeschwächt werden kann. In den einen Versuchsreihen erhalten Meerschweinchen zuerst eine prophylaktische Injektion von Pferdeserum, meist von 1 ccm, nach 24 Stunden die sensibilisierende Dosis von 0,01 Rinderserum; zuletzt in verschieden langem Intervall 0,2 Rinderserum intravenös. Bei der zweiten Versuchsreihe wird die prophylaktische Injektion 5—8 Tage nach der sensibilisierenden appliziert. Der Schutz der Probeinjektion ist in beiden Reihen gegenüber den Kontrollen evident; bei der zweiten Reihe nimmt er mit der Verkleinerung des Intervalles zwischen prophylaktischer und Probeinjektion deutlich ab.

Pfeiffer und Mita[3]) konnten bei schon voll entwickelter Sensibilisierung durch Einverleibung großer heterologer Serumdosen den Shock verhindern. Ihre Tiere waren teils gegen Schweine-, teils gegen Pferdeserum immunisiert. Nach Entwicklung der Anaphylaxie bekamen sie teils Rinder-, teils Schweineserum in kompakten Dosen, also Eiweißkörper, gegen die sie nicht empfindlich waren und auf die sie auch nicht mit

1) Technik u. Methodik d. Immunitätsf. von Kraus u. Levaditi, Bd. 2, p. 53.

2) Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, p. 475.

3) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 4, 1909.

anaphylaktischen Symptomen reagierten. Als nun zu verschiedenen Zeiten (1—12 Tagen) den Tieren das Eiweiß der ersten Vorbehandlung in Versuchsmengen eingebracht wurde, auf die die sensiblen Kontrolltiere intensiv reagierten, blieb diese Injektion sowohl hinsichtlich Temperaturverhältnisse als auch hinsichtlich anderer anaphylaktischer Erscheinungen völlig wirkungslos.

Zu gleichen Resultaten kam Calvary[1]). Er studierte die Spezifität des anaphylaktischen Shocks bei Hunden an der Lymphbildung und an der Blutdrucksenkung. Beide Phänomene, die sonst regelmäßig auftraten, blieben aus oder waren nur angedeutet, wenn er der Reinjektion des Pferdeserums eine Injektion von Rinderserum vorangehen ließ. Calvary berechnete nun die Schwellenwerte für das homo- und das heterologe Serum, d. h. die Serumdosis, die gerade das Tier vor einer weiteren, sonst absolut tödlichen Dosis, schützt. Diese war für das homologe Serum 0,3 ccm, für das heterologe 1,75 ccm, also fast 6mal mehr. Calvary nennt daher die Anaphylaxie nur ein in quantitativer Beziehung spezifisches Phänomen.

Spritzt man dagegen mehrere Eiweißantigene zu gleicher Zeit und in gleicher Menge ein, so ist die gegenseitige Beeinflussung nicht mehr so eindeutig. Bessau[2]) sensibilisierte Meerschweinchen zu gleicher Zeit und in gleichen Quantitäten mit zwei verschiedenen Eiweißantigenen. Nachdem die Anaphylaxie voll entwickelt war, injizierte er eine kleine Dosis des einen Serums und untersuchte dann den Schutz, den diese erste Injektion für eine zweite, mehr um das 10-fach größere, bot. Er fand, daß diese doppelt sensibilisierten Meerschweinchen, wenn sie den Shock der Injektion mit dem ersten Serum überstanden hatten, bei der Injektion mit dem zweiten Serum lange nicht die gleich starken Symptome zeigten, wie die Kontrolltiere. Und zwar waren die Symptome bei der zweiten Injektion um so geringer, je stärker der Shock bei der ersten war. Bessau sah daher auf Grund dieser Versuche den antianaphylaktischen Zustand als aspezifisch an.

Eine quantitative Auswertung solcher Versuche, wie sie Friedberger, Szymanowski, Kumagai und Odaira[3]), letzterer an passiv sensibilisierten Tieren, ausführten, zeigte hingegen, daß der Schutz durch ein homologes oder ein heterologes Serum sehr verschieden stark ist. Besonders bei den passiv sensibilisierten Tieren ist der homologe Schutz ganz bedeutend größer. Nach Friedberger handelt es sich daher: „1) um eine durch die Behandlung (Reinjektion) hervorgerufene allgemeine Resistenz, 2) um die echte spezifische Antianaphylaxie.“ Und zwar gibt Szymanowski in einem Nachtrag zu seinen Versuchen an, daß diese Resistenz um so geringer sei, je höher der Grad der Ueberempfindlichkeit gegenüber dem zweiten Serum ist, und je kleiner die antianaphylakti-

---

1) Münch. med. Wochenschr., 1911, No. 37.
2) Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 60, 1911.
3) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, 1912.

sierende Dosis des ersten Serums war. Zu übereinstimmenden Versuchen kommt auch Dale[1]), der unter anderem seine Versuche am isolierten, doppelt sensibilisierten Muskel (Meerschweinchenuterus) ausführte. Bessau[2]) wiederholte seine Versuche mit möglichst genauer quantitativer Ausnützung. Auf Grund derselben fand er, daß ein sicherer antianaphylaktischer Schutz gegenüber dem homologen Serum nur bis zur 5-fach tödlichen Dosis geht, und daß mit der 10-fach tödlichen Dosis gespritzte Tiere akut starben. Der antianaphylaktische Schutz gegenüber dem heterologen Serum wurde gleichfalls mit der 5-fach tödlichen Dosis geprüft; er war etwas geringer; von den 3 Meerschweinchen, die zum Versuch kamen, starben 2 akut, eines dagegen blieb am Leben, ohne daß es einen Shock durchgemacht hätte. Wenn sich hier also ein deutlicher Unterschied zugunsten der Schutzwirkung gegenüber dem homologen Serum zu erkennen gibt, so meint Bessau, daß sich die Grenzen beider Schutzwirkungen immerhin berührten, und daß die Resultate durch die individuelle Schwankung der einzelnen Tiere beeinflußt sein könnten. Beim Abklingen der Antianaphylaxie nach 14 Tagen war keine Differenz zwischen homo- und heterologem Schutz mehr vorhanden. Weitere Versuche an doppelt sensibilisierten Kaninchen, bei denen die Antianaphylaxie nach intravenöser Reinjektion durch Intrakutanproben, also am selben Tiere, für beide Seren fortlaufend geprüft werden konnte, zeigten keine Differenz zwischen homo- und heterologem Schutz. Bei Abstufung der intravenösen Reinjektionen zeigten sich nun gewisse Willkürlichkeiten, indem bald die Probe für das homologe, und bald für das heterologe Serum in der geringeren Konzentration zuerst positiv wurde. Auf Grund von Präzipitationsversuchen mit Seren von mit Rinder- und Pferdeserum doppelt sensibilisierten Kaninchen finden Bessau und seine Mitarbeiter[3]), daß die Reinjektion des einen Antigens nicht nur das homologe Präzipitin zum Schwinden bringt, sondern ebenfalls auch das heterologe, wenn auch nicht in ganz so starkem Maße, wie das homologe. Die Differenz war in den meisten Versuchen ziemlich geringfügig und entsprach ungefähr der Differenz, wie sie bei der spezifischen und aspezifischen Antianaphylaxie im Meerschweinchenversuch gefunden wurde. Die Versuche fielen übereinstimmend aus, gleichgültig, ob Rinder- oder Pferdeserum injiziert wurde. Intravenöse Injektionen von Meerschweinchenserum, mit denen die Kaninchen nicht vorbehandelt wurden, zeigten keinen deutlichen Einfluß auf den Präzipitinschwund. Bei der Serumantianaphylaxie des Menschen, nachgewiesen durch die Intrakutanprobe, findet Bessau[4]) ebenfalls keinen Unterschied zwischen homo- und heterologer Schutzwirkung. Durch eine Serumkrankheit durch Pferdeserum wird sowohl die bestehende Pferdeserum- als auch die gleichsam vorhandene Rinderserumüberempfindlichkeit herabgesetzt.

---

1) Zit. nach Doerr in Weichhardts Ergebn., Bd. 1, 1914, p. 315.
2) Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 74, 1914.
3) Centralbl. f. Bakt., Bd. 74, 1914.
4) Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 81, p. 183.

Massini[1]) benützte die von ihm schon mehrfach zu anaphylaktischen Versuchen benützte Darmmethode zu Untersuchungen an doppelt immunisierten Tieren. Er kommt zur Bestätigung einer spezifischen Antianaphylaxie und einer aspezifischen Resistenz.

Jedenfalls stehen sich hier Tatsachen gegenüber, die sich widersprechen und sich zurzeit nicht von einem gemeinsamen Gesichtspunkte erklären lassen.

Auch in der Frage der Entstehung der Antianaphylaxie sind die beiden Autoren Friedberger und Bessau verschiedener Ansicht. Bessau glaubt, daß der Grad der Antianaphylaxie nur von der Intensität des Shocks abhänge, den es bei der desensibilisierenden Antigenzufuhr erlitten habe. Friedberger[2]) dagegen ist der Ansicht, daß der Grad der Ausbildung der Antianaphylaxie lediglich abhänge von der bei der Reinjektion zugeführten Antigenmenge, deren Ort und dem Grade der dadurch bedingten Antikörperabsättigung, einerlei, ob durch ihre Zufuhr schwere Symptome ausgelöst werden, oder die Injektion in einer Weise vorsichtig erfolgt, daß überhaupt das Tier bei der Reinjektion nicht sichtbar erkrankt. Derselben Ansicht sind auch Doerr und Thomsen auf Grund ihrer Versuche an einfach sensibilisierten Tieren.

Die oben aufgeführten Versuche von Benjamin und Witzinger, Pfeiffer und Mita und von Calvary, in denen das zweite Serum erst nach einer gewissen Zeit nach der Injektion mit dem ersten Serum verabfolgt wurde, haben ebenfalls eine Bedeutung für unsere zweite Frage nach Ablauf und Ausfall der anaphylaktischen und antianaphylaktischen Reaktion eines einfach sensibilisierten Meerschweinchens mit einem heterologen Serum. Zeigen diese Versuche, daß eine vorherige Injektion eines heterologen Antigens die anaphylaktische Reaktion mit dem homologen abschwächt, so erfahren wir durch die folgenden Angaben, daß unter gewissen Umständen die zweite Injektion (des heterologen Serums) schon selbst einen anaphylaktischen Shock auslösen kann.

Diese Tatsache wird zuerst von Gay und Southhard[3]) angegeben. Sie sensibilisierten Meerschweinchen mit Pferdeserum, Kuhmilch und Hühnereiweiß, und konnten zeigen, daß der anaphylaktische Symptomenkomplex in vollster Identität und größter Heftigkeit allerdings dann auftrat, wenn die Probe mit homologer Substanz erfolgte; doch konnten sie bei manchen Tieren auch mit einem der zwei heterologen Eiweißkörper eine Reaktion auslösen. Sie schlossen aus ihren Versuchen, daß die Spezifität der Anaphylaxie keine absolute sei.

Auch Weil[4]) kommt bei seinen Versuchen zum Teil zu Reaktionen nach heterologer Antigenzufuhr. Doch ergibt sich aus seinen Resultaten

---

1) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 27, Heft 3.

2) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, 1912.

3) Zit. nach Doerr in Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, p. 872.

4) Zit. nach Doerr in Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 273.

keine Gesetzmäßigkeit. Die Stärke der aspezifischen Reaktion hängt nicht von der Quantität des reinjizierten Antigens ab, und der Einfluß der Injektion eines heterologen Serums auf die spezifische Reaktion scheint ebenfalls ein willkürlicher zu sein; Tiere mit keinen oder leichten Erscheinungen waren gegen die homologe Injektion resistenter als solche, die einen stärkeren aspezifischen Shock durchgemacht hatten.

Wendelstadt und Fellmer[1]) finden, daß passiv anaphylaktisch gemachte Tiere nicht nur auf das zur Sensibilisation benützte Pflanzeneiweiß reagieren, sondern auch auf das Eiweiß verwandter Pflanzen.

Magnus[2]) glaubt, daß der strenge Charakter der Spezifität von der Frage der Immunisierungsvorgänge abhänge. Je höher der Grad der Immunität getrieben wird, desto mehr seien die Antikörper imstande, auf heterologe Antigene einzuwirken, welche dem homologen in chemischer oder biologischer Hinsicht nahestehen. Doerr[3]) spricht hier die Ansicht aus, daß dieses Gesetz wahrscheinlich auch für die Anaphylaxie gelte, und daß es denkbar wäre, daß zwei Anaphylaktogene bei einem Versuch total different, bei einem anderen verwandt erscheinen, je nachdem der Grad der Eiweißimmunität bei den benützten Versuchstieren gering- oder hochgradig war.

Auch über die dritte Frage nach der Beeinflussung der Anaphylaxie durch mehrere sehr große Dosen eines Serums finden wir in der Literatur schon verschiedene Angaben. Auf die Tatsache, daß durch genügend große Antigeninjektionen die Immunität sich nicht immer weitersteigern lasse, hat schon Madsen[4]) aufmerksam gemacht. Er sagt, man müsse den Umstand berücksichtigen, daß der Organismus zu diesem oder jenem Zeitpunkte trotz fortgesetzter Antigeninjektionen keine Antikörper mehr zu reproduzieren vermöge, es sei als ob das Produktionsvermögen ermüdet sei.

Thomsen[5]) hat durch seine Versuche mit passiv sensibilisierten Meerschweinchen für die Anaphylaxie dasselbe gezeigt. Je 5 Tiere wurden in allmählich aufsteigenden Mengen von 0,1—4 ccm mit Kaninchen-Antipferdeserum passiv anaphylaktisch gemacht. 48 Stunden nach der sensibilisierenden Dosis erfolgte eine Reinjektion von Pferdeserum. Es wurde für jede der verschieden sensibilisierten Gruppen die Dosis letalis minima festgestellt, aus der sich dann der Grad der Sensibilität ergab. Wir sehen aus der graphischen Darstellung dieser Versuche, daß die Kurve zuerst allmählich, dann steiler ansteigt, bis die Sensibilität durch die sensibilisierende Dosis Serum von 2,0 ccm das Maximum erreicht. Trotz höherer Dosen bis zu 4 ccm wird keine höhere Sensibilität erreicht, sondern die Kurve verläuft horizontal vom Maximalpunkte weg.

---

1) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 8, 1910.

2) Zit. nach Doerr in Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 275.

3) Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 275.

4) Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, p. 50.

5) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 26, 1917.

Werden nun die Sensibilisierungsdosen noch weiter erhöht, so findet sogar eine Abnahme der Sensibilität statt. Doerr[1]) gibt in seinen neueren Ergebnissen der Anaphylaxieforschung an, daß Meerschweinchen, die in kurzen Intervallen mit großen Dosen eines Eiweißantigens vorbehandelt wurden, eine Zeitlang gegen Antigenreinjektionen absolut oder doch relativ refraktär bleiben. Dale[2]) fand, daß solche „immune" Meerschweinchen noch nach 3 Monaten gegen eine intraperitoneale Injektion von Pferdeserum unempfindlich waren. Der Uterus solcher Meerschweinchen ist nach Dale hypersensibel, aber die Spezifität ist eine geringere, als bei den auf gewöhnliche Weise anaphylaktisch gemachten Tieren. Die heterologe Injektion war aber immerhin entschieden schwächer.

Nach Weil[3]) hatten die zirkulierenden Antikörper den Organismus geschützt und eine allmähliche Desensibilisierung der Gewebe verursacht. Er glaubt, daß eine Vereinigung von Antigen und Antikörper in der Zirkulation überhaupt keine Schädigung des betreffenden Tieres verursache, sondern im Gegenteil der zirkulierende Antikörper die Zellen vor der Einwirkung des Antigens schütze, indem er es neutralisiere.

Auf etwas andere Weise sucht Thomsen[4]) das Phänomen zu erklären. Er meint, daß die Hemmung in der Sensibilitätsentwicklung bei der aktiven Sensibilisierung mit sehr großen Antigendoseninjektionen in der präanaphylaktischen Periode eher daher rühre, daß hierdurch außer dem Anaphylaxieantistoff noch andere Antistoffe produziert würden, oder andere physische Veränderungen in den Antistoff produzierenden Zellen eintreten, so daß die Reaktion zwischen Antigen und Antistoff durch diese parallel laufenden Prozesse verhindert würden.

## Meine Versuche[5]).

Meine Versuche sind eine Weiterführung und Erweiterung der Versuche von Massini[6]), weshalb ich, was die allgemeine Ausführung der Darmmethode anbelangt, auf diese Arbeiten und auf die seines Schülers Ban[7]) verweise.

---

1) Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 286.

2) Zit. nach Doerr, ebenda.

3) Zit. nach Doerr in Weichhardts Ergebn. d. Immunitätsf., Bd. 1, 1914, p. 286.

4) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 26, 1917, p. 252.

5) Verzeichnis der bei den Versuchen angewendeten Abkürzungen: Mee = Meerschweinchen, Hs = Hammelserum, Pfs = Pferdeserum, Mss = Menschenserum, ip. = intraperitoneal, subkut. = subkutan, Tr. = Tropfen. Unter Inkubationszeit verstehen wir die Zeit zwischen der letzten Sensibilisierungsgabe und dem Versuch.

6) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 27, Heft 3.

7) Ban, Inaug.-Diss. Basel, 1918.

Zu Versuchstieren wurden ebenfalls Meerschweinchen benützt.

Zur Beurteilung der in den folgenden Versuchen erhaltenen Kurven möchte ich noch kurz an die Grenzen der Leistungsfähigkeit der Darmmethode erinnern. Es haben sich hier Gesetzmäßigkeiten ergeben, die zuerst von Guggenheim[1]) zur Bewertung der Empfindlichkeit des Darmes auf verschieden starke chemische Gifte angegeben wurden, und dann von Massini[2]) auf die anaphylaktische Reaktionsfähigkeit des doppelt sensibilisierten Darmes angewendet wurden. Der Tonus der Darmmuskulatur, der durch einen ersten Reiz erhöht wurde, kann zum zweiten Male nur durch einen stärkeren Reiz nochmals gleichstark erhöht werden. Eine jede Reaktion bedeutet eine Schädigung des Darmes, die an sich eine aspezifische Abnahme der Reaktionsfähigkeit bedingt. Es kann daher schon eine starke Reaktion einen dreifach sensibilisierten Darm reaktionslos machen, so daß er auf die beiden anderen entsprechenden Antigene nicht mehr anspricht. Es handelt sich hierbei also nicht um eine Antianaphylaxie, sondern nur um eine Reaktionslosigkeit des Darmes, hervorgerufen durch die Schädigung des anaphylaktischen Shocks. Auf Darmgifte reagieren solche Därme meistens noch recht gut. Es ist die anaphylaktische Reaktionsfähigkeit am leichtesten zu schädigen.

## I. Versuche mit Meerschweinchen, die mit drei verschiedenen Seren (Hs, Pfs, Mss) zugleich sensibilisiert wurden.

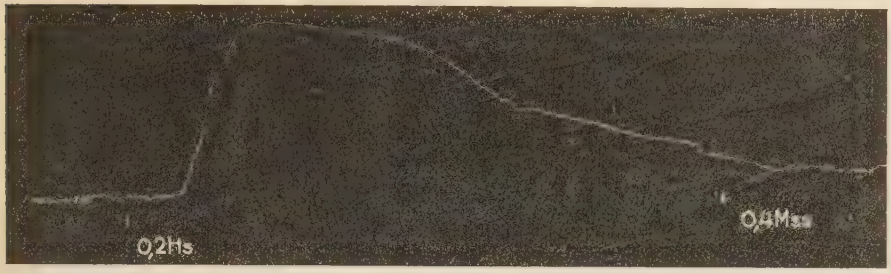
### 1. Versuch: Am 3. VI. 1919.

Mee VII/11 sensibilisiert.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Am | 28. | XII. | 1918 | mit | 2,0 | ccm | Hs ip. |
| „ | 4. | I. | 1919 | „ | 0,5 | „ | Hs subkut. |
| „ | 4. | I. | „ | „ | 1,0 | „ | Hs ip. |
| „ | 17. | I. | „ | „ | 2,0 | „ | Pfs ip. |
| „ | 24. | I. | „ | „ | 0,5 | „ | Pfs subkut. |
| „ | 24. | I. | „ | „ | 1,0 | „ | Pfs ip. |
| „ | 7. | II. | „ | „ | 2,0 | „ | Mss ip. |
| „ | 14. | II. | „ | „ | 0,5 | „ | Mss subkut. |
| „ | 14. | II. | „ | „ | 1,5 | „ | Mss ip. |

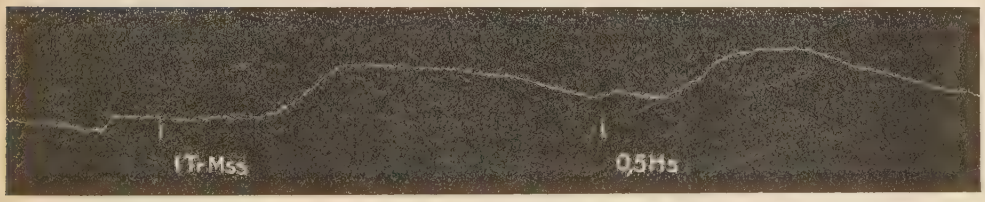
1) Therapeutische Monatshefte, 29. Jahrg., Nov. 1915.
2) Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 27, Heft 3.

Die Gesamtdosis jedes einzelnen Serums beträgt somit 3,5 resp. 4 ccm für das letzt eingespritzte Serum. Die Gesamtdosis aller drei Seren 11 ccm, die Sensibilierungszeit 48 Tage, die Inkubationszeit 119 Tage.




Kurve 1.

Kurve 2.




Kurve 3.

Kurve 1, 2 und 3 zeigen eine deutliche Reaktion auf Zusatz von Hs resp. Pfs oder Mss. Bei Kurve 1 und 2 ist die 1. Reaktion sehr stark, es erfolgt auf eine zweite Zugabe keine Reaktion mehr.

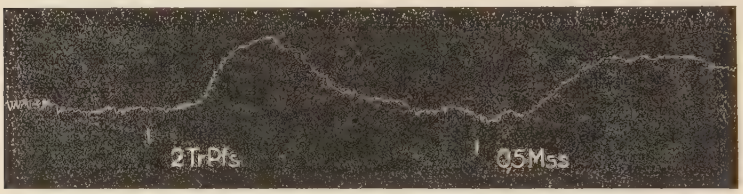
Bei Kurve 3 folgt auf die erste leichte Reaktion durch Mss eine deutliche zweite Reaktion durch Hs. Eine dritte Reaktion auf Pfs wurde nicht mehr ausgelöst.

2. Versuch: Am 9. VII. 1919.

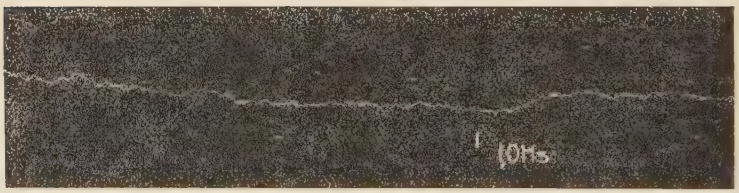
Mee VII/16 sensibilisiert.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Am | 3. I. | 1919 | mit einer Mischung von Mss, Hs und Pfs | 2,0 ccm | ip. |
| „ | 10. I. | „ | dgl. | 0,5 „ | subkut. |
| „ | 10. I. | „ | „ | 1,5 „ | ip. |
| „ | 17. I. | „ | „ | 0,5 „ | subkut. |
| „ | 17. I. | „ | „ | 1,5 „ | ip. |
| „ | 31. I. | „ | „ | 0,5 „ | subkut. |
| „ | 31. I. | „ | „ | 1,5 „ | ip. |
| „ | 7. II. | „ | „ | 0,5 „ | subkut. |
| „ | 7. II. | „ | „ | 1,5 „ | ip. |
| „ | 14. II. | „ | „ | 0,5 „ | subkut. |
| „ | 14. II. | „ | „ | 1,5 „ | ip. |

Die Gesamtdosis der 3 Seren, die stets gemischt injiziert wurden, beträgt 12 ccm; die Sensibilisierungszeit 42 Tage, die Inkubationszeit 145 Tage.




Kurve 4.




Kurve 4 Fortsetzung.

Kurve 4 zeigt eine dreimalige Reaktion des gleichen Darmstückes auf alle drei zur Sensibilisierung verwendeten Seren.

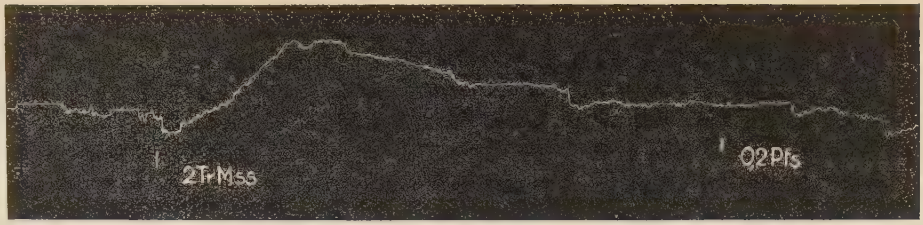
3. Versuch: Am 4. VIII. 1919.

Mee VII/34 sensibilisiert.

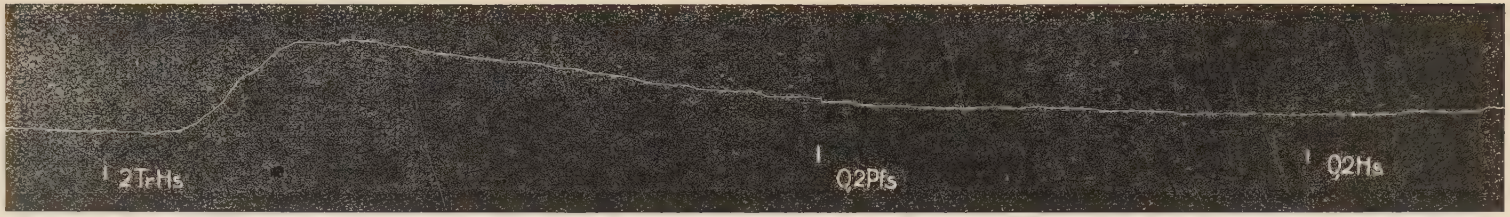
Am 11., 18. und 25. VI. 1919 mit je 0,5 ccm Hs, Pfs und Mss.

Die Einzelserumdosis beträgt somit 0,5 ccm, die Gesamtserumdosis 1,5 ccm; die Sensibilisierungszeit 14 Tage; die Inkubationszeit 40 Tage.

Kurven 5—7 zeigen in gleicher Weise wie Kurven 1 bis 3 (1. Versuch) eine Reaktion auf die drei zur Sensibili-




Kurve 5.




Kurve 6.

Kurve 7.

sierung verwendeten Seren. Zur Sensibilisierung wurden weniger große Dosen verwendet. Trotzdem sind die Ausschläge ebenso deutlich wie im ersten Versuch. Es zeigen diese Kurven außerdem, daß nach einer Reaktion mit Hs, mit dem das Meerschweinchen zuerst sensibilisiert wurde, durch Pfs keine Reaktion mehr hervorgerufen wird; umgekehrt aber Hs eine Reaktion verursacht, nachdem schon Pfs eine Reaktion hervorgerufen hat (vgl. Kurve 6 u. 7).

4. Versuch: Am 1. IX. 1919.

Mee VII/31 auf gleiche Weise sensibilisiert wie Mee VII/34 (3. Versuch). Die Reihenfolge der zur Sensibilisierung verwendeten Seren ist dagegen Mss, Pfs, Hs; die Inkubationszeit 68 Tage.

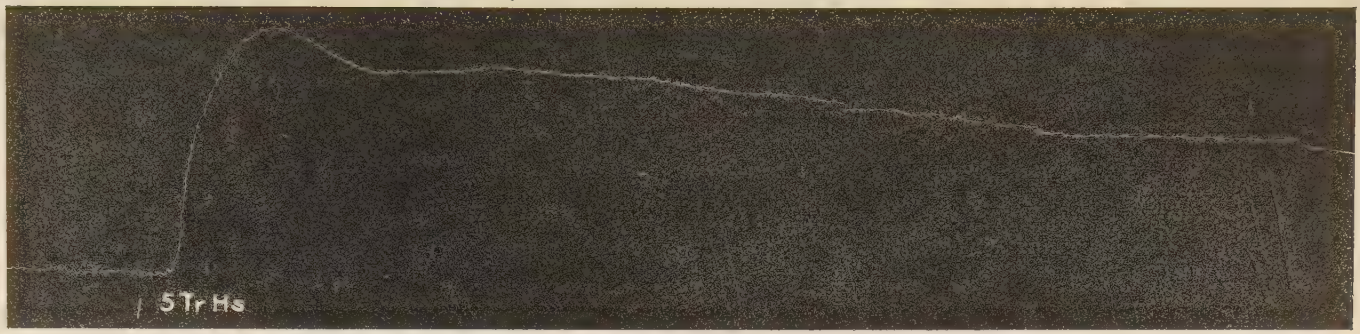
Kurve 8 zeigt eine starke Reaktion auf 5 Tropfen Hs, nach längerer Zeit ergibt ein Zusatz von 1,0 Menschenserum eine deutliche zweite Reaktion.

Kurve 9 vom gleichen Mee zeigt, daß bei langsamem Zusatz von steigenden Dosen von Hs eine Antianaphylaxie auch ohne Shock entsteht. Selbst die letzte Dosis von 0.5 Hs ergibt nicht die geringste Reaktion. Auf Zusatz von 1,0 Mss nach ungefähr gleich großem Zeitintervall wie bei Kurve 8 erfolgt eine ziemlich gleichstarke Reaktion wie bei Kurve 8.

Die Absättigungsdosis beträgt somit bei Kurve 9 bei Umgehung des Shocks ungefähr das Dreifache wie bei Kurve 8.

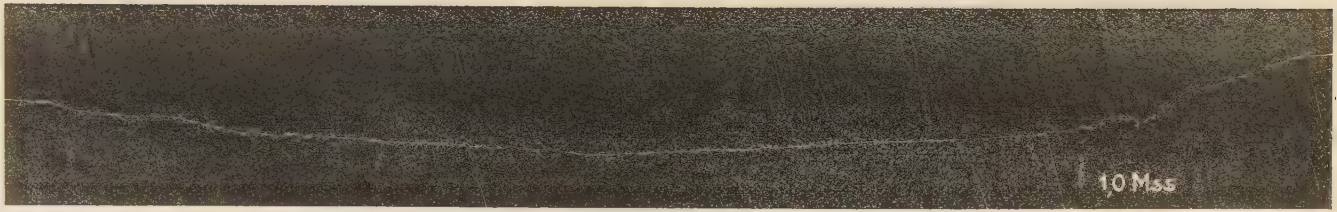
Kurve 10 zeigt eine starke Reaktion durch Mss, mit dem das Mee zuerst sensibilisiert wurde. Kurve 8 zeigt noch eine ziemlich starke Reaktion auf Mss, trotzdem durch Hs schon eine ziemlich starke Reaktion eintrat. Kurve 9 zeigt dasselbe bei Umgehung des Shocks. Eine Reaktion auf Mss nach einer Reaktion durch Hs trat in den anderen Versuchen selten ein.

Kurve 9 zeigt uns ferner die interessante Tatsache, daß die allmähliche Zugabe (also bei Umgehung des Shocks) von 1 und 3 Tr. $^1/_{100}$ Hs, 2 und 5 Tr. $^1/_{20}$ Hs, 3 Tr. $^1/_{10}$, 1 und 4 Tr. und 0,1 ccm Hs eine so starke homologe Antianaphylaxie für Hs hervorruft, so daß 0,5 ccm homologen Hs nicht die geringste Reaktion mehr hervorruft. Nach der Zugabe von diesen 0,5 ccm Hs, also nach einer Gesamtdosis von ca. 0,7 ccm Hs, zeigt der Darm eine immerhin noch recht gute Reaktion auf 1,0 ccm Mss. Es ist also die spezifische Antianaphylaxie,

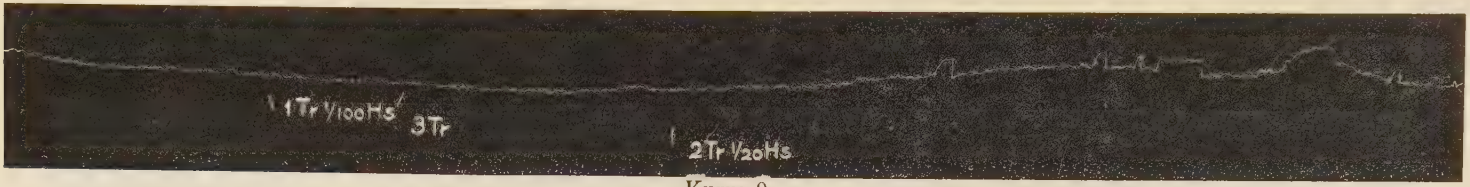



Kurve 8.

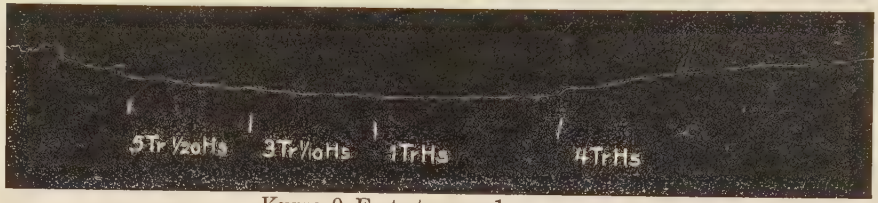




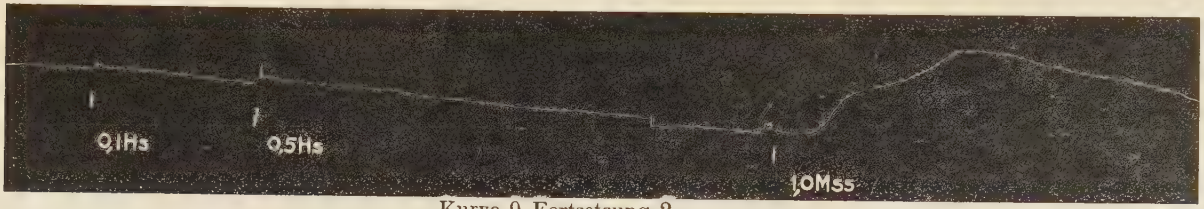

Kurve 8 Fortsetzung.



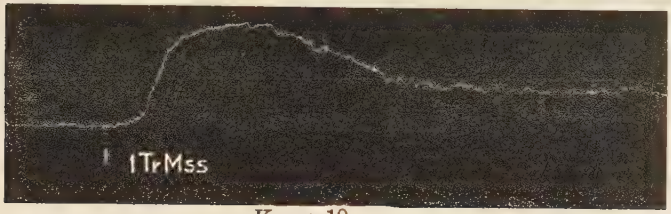

Kurve 9.




Kurve 9 Fortsetzung 1.




Kurve 9 Fortsetzung 2.



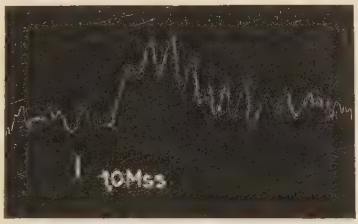

Kurve 10.

hervorgerufen durch ca. 0,2 ccm Hs, für 0,5 ccm Hs eine vollständige. Dagegen reagiert der Darm (für Hs vollkommen abgesättigt) auf Mss, mit dem es ebenfalls sensibilisiert wurde, noch recht gut.

5. Versuch: Am 2. IX. 1919.

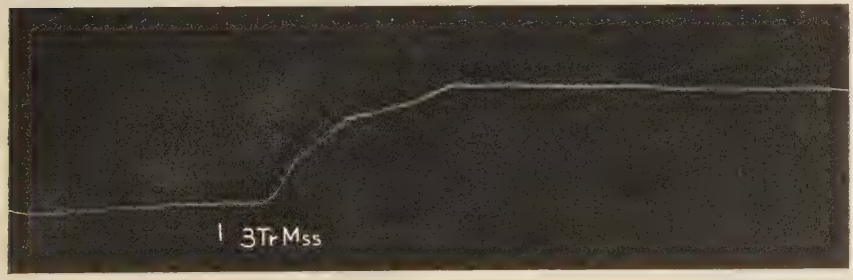
Mee VII/33 auf gleiche Weise sensibilisiert wie Mee VII/34 (3. Versuch). Die Reihenfolge der zur Sensibilisierung verwendeten Seren ist dagegen Pfs, Mss, Hs; die Inkubationszeit 69 Tage.

Kurve 11 zeigt wie Kurve 9 eine deutliche Reaktion auf 1,0 Mss. Der Darm ist vorher für Pferdeserum vollständig abgesättigt worden durch die langsame Zugabe von 1, 2 und 5 Tr. $^1/_{100}$ Pfs, 1, 5 und 6 Tr. $^1/_{20}$ Pfs, 1, 3 und 6 Tr. $^1/_{10}$ Pfs, 1 Tr., 0,1, 0,3, 0,5 ccm Pfs. Alle Zugaben, auch die letzte große Pfs-Zugabe von 0,5 ccm, gelang unter vollständiger Vermeidung einer Shockwirkung. (Der erste Teil der Kurve, der die Absättigung für Pfs zeigt, wurde, um Platz zu sparen, weggelassen.)



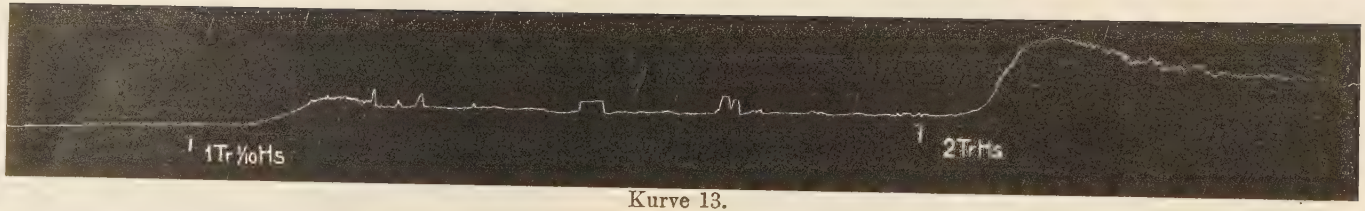

Kurve 11.

Kurve 12 wurde zum Vergleich zu Kurve 11 beigegeben. Sie zeigt, daß ein Darmstück (desselben Tieres VII/33), das

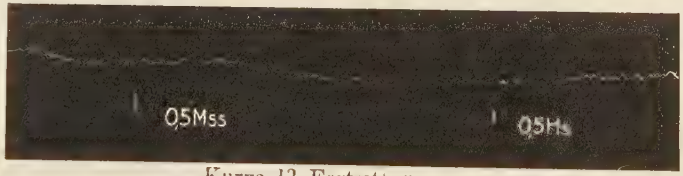



Kurve 12.

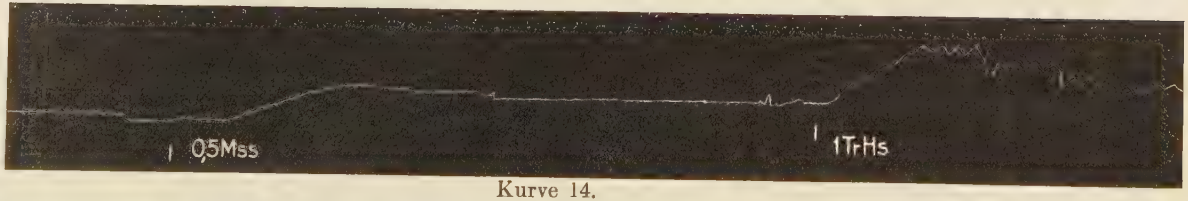
noch keine Serumzugabe erhalten hat, auf Zusatz von 3 Tr. Mss stärker reagiert, als das Darmstück von Kurve 11, bei dem zwar kein Shock stattgefunden hatte, wohl aber eine Absättigung mit Pfs.



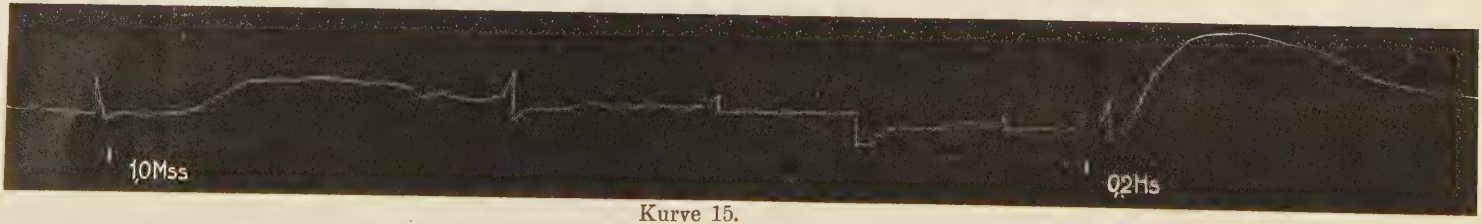

Kurve 13.




Kurve 13 Fortsetzung.




Kurve 14.




Kurve 15.

Diese Absättigung mit Pfs verursacht also auch ohne Shock eine Verminderung der Reaktion (aspezifische Resistenz).

II. Versuche mit Meerschweinchen, die mit mittleren Dosen **eines** Serums sensibilisiert wurden.

6. Versuch: Am 7. VIII. 1919.

Mee VII/40 sensibilisiert mit Hs.

Am 12. VI. 1919 2,0 ccm ip.
„ 26. VI. „ 0,5 „ subkut.
„ 26. VI. „ 1,0 „ ip.

Die Gesamtdosis beträgt somit 3,5 ccm, die Sensibilisierungszeit 14 Tage, und die Inkubationszeit 42 Tage.

Kurve 13 ist die Kurve eines stark sensibilisierten Mee; auf 1 Tr. $^1/_{10}$ Hs entsteht schon eine starke Reaktion, aber keine vollständige Absättigung, da auf Zusatz von 2 Tr. Hs nach ziemlich langer Zeit eine noch stärkere zweite Reaktion erfolgt. 0,5 ccm Mss und 0,5 ccm Hs später hinzugefügt haben keine Wirkung mehr.

Kurve 14. Beim Darmstück dieses stark sensibilisierten Tieres löst 0,5 ccm heterologen Mss eine deutliche Reaktion aus, die aber für Hs keine Antianaphylaxie bedingt. 1 Tr. Hs gibt eine deutliche zweite Reaktion.

Kurve 15 zeigt das gleiche, wie Kurve 12 mit 1,0 Mss.

Bei Kurve 16 wurde 2mal 1,0 heterologen Mss zugefügt. Auf die erste Zugabe erfolgte eine deutliche Reaktion, auf die zweite nicht mehr, dagegen ist die Reaktion auf 2 Tr. Hs äußerst gering.

Diese nichtspezifischen Reaktionen lassen sich nur auslösen durch sehr große Dosen eines heterologen Serums und nur bei sehr stark sensibilisierten Tieren.

Kurve 17 ist ein analoger Versuch wie Kurve 14, statt Mss wurde 2mal 1,0 Pfs gegeben.

III. Versuche mit Meerschweinchen, die mit sehr großen Dosen **eines** Serums sensibilisiert wurden.

7. Versuch: Am 6. VIII. 1919.

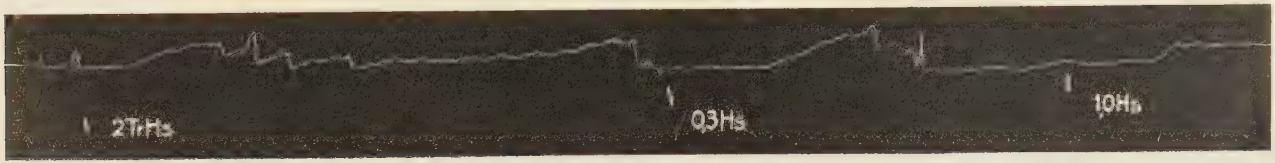
Mee VII/27 sensibilisiert.

Am 6. VI. 1919 mit 2,0 ccm Hs ip.
„ 13. VI. „ „ 0,5 „ „ subkut.

Kurve 16.

Kurve 16
Fortsetzung.

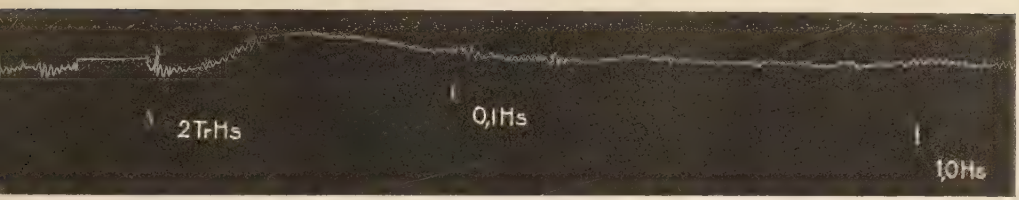
Kurve 17.




Kurve 17 Fortsetzung.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Am | 13. | VI. | 1919 | mit | 1,0 | ccm | Hs ip. |
| „ | 20. | VI. | „ | „ | 0,5 | „ | „ subkut. |
| „ | 20. | VI. | „ | „ | 1,5 | „ | „ ip. |
| „ | 27. | VI. | „ | „ | 0,5 | „ | „ subkut. |
| „ | 27. | VI. | „ | „ | 1,0 | „ | „ ip. |
| „ | 4. | VII. | „ | „ | 0,5 | „ | „ subkut. |
| „ | 4. | VII. | „ | „ | 1,5 | „ | „ ip. |
| „ | 11. | VII. | „ | „ | 0,5 | „ | „ subkut. |
| „ | 11. | VII. | „ | „ | 1,0 | „ | „ ip. |

Die Gesamtdosis beträgt somit 10,5 ccm; die Sensibilisierungszeit 35 Tage, die Inkubationszeit 26 Tage.



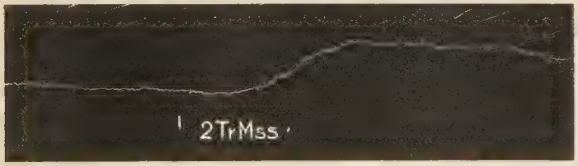

Kurve 18.

Kurve 18: Trotzdem das Tier mit sehr großen Dosen Hs sensibilisiert wurde, zeigt der Darm nur eine kleine Reaktion auf 2 Tr. Hs. Auf späteren Zusatz von 0,1 und 1,0 Hs erfolgt keine Reaktion mehr. Also kleine Reaktion und leichte Absättigung.

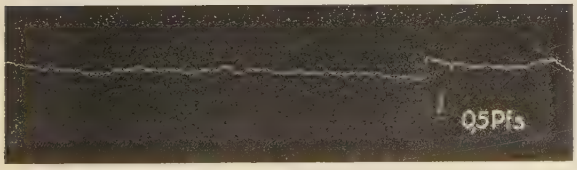
8. Versuch: Am 6. VIII. 1919.

Mee VII/25 auf gleiche Weise sensibilisiert wie Mee VII/27 (6. Versuch), aber mit Mss. Die Inkubationszeit beträgt ebenfalls 26 Tage.

Kurve 19: zeigt das Gleiche wie Kurve 16 (6. Versuch).

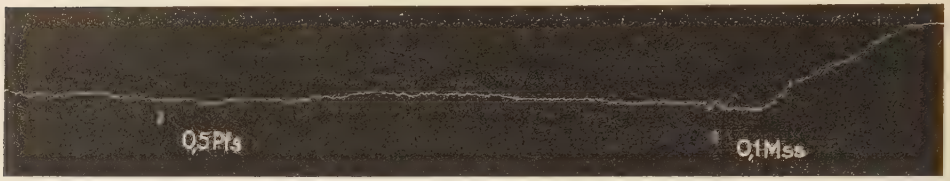



Kurve 19.




Kurve 19 Fortsetzung

Kurve 20 zeigt, daß hier bei schwach reagierendem Darme keine aspezifische Reaktion auf Pfs erfolgt (vgl. Kurve 18 und Kurve 15).




Kurve 20.

9. Versuch: Am 25. VIII. 1919.

Mee VII/25 auf gleiche Weise sensibilisiert wie Mee VII/24 (7. Versuch), ebenfalls mit Mss. Die Inkubationszeit beträgt 50 Tage.

Kurve 21: Auch eine Verlängerung der Inkubationszeit von 26 auf 50 Tage hat keine Verstärkung der Reaktion zur

Kurve 21.

Folge. Die Kurve zeigt eine minimale Reaktion des mit hohen Dosen sensibilisierten Mee-Darmes auf 1 Tr. Mss und vollständige Absättigung, so daß ein zweiter Zusatz von 0,5 ccm Mss keine Reaktion mehr auslöst.

Kurve 22: 0,2 Mss gibt eine etwas stärkere, aber immerhin noch schwache Reaktion.

Kurve 22.

Kurve 23 zeigt, daß 0,5 ccm heterologen Hs keine Reaktion auslöst; die ziemlich große Dosis von 0,5 Mss ergibt eine den vorigen Kurven entsprechende Reaktion. Dieses

Darmstück eines mit sehr großen Dosen vorbehandelten Tieres reagiert also wenig, ist „immun“. Solche immune Darmstücke reagieren gar nicht auf heterologe Seren. Die Sensibilität

Kurve 23.

für spezifische Seren ist zwar an sich gering, wird aber durch eine vorherige Zugabe von heterologem Serum nicht herabgesetzt (siehe auch Kurve 20).

## Besprechung.

Wie schon Bessau und Friedberger und ihre Mitarbeiter und Massini gezeigt haben, lassen sich Meerschweinchen mit mehreren verschiedenen Seren gleichzeitig sensibilisieren. Die Tatsache, daß sich Meerschweinchen mit 3 verschiedenen Seren gleichzeitig sensibilisieren lassen, ergibt sich aus unseren Versuchen der ersten Versuchsreihe, und zwar daraus, daß von drei verschiedenen Darmstücken eines dreifach sensibilisierten Tieres jedes leicht auf eines der drei Seren reagiert. Man kann ferner bei einem solchen Darmstück auf die Zugabe von 2 resp. allen 3 Seren Reaktionen erzielen. Daß dies nicht ohne weiteres gelingt, ist aus den p. 414 angegebenen Bemerkungen über die Grenzen der Leistungsfähigkeit des einzelnen Darmstückes bei der Darmmethode ersichtlich.

Aus den gleichen Gründen ergibt sich auch, daß bei diesen Versuchen die Abnahme der Reaktionsfähigkeit des Darmes zum großen Teil durch die Darmschädigung infolge des Shocks bedingt sein kann. Dadurch wird eine aspezifische Antianaphylaxie vorgetäuscht.

Die Spezifität der Antianaphylaxie ergibt sich durch unsere Versuche ohne weiteres. Bei Zugaben eines Serums schon in relativ geringen Dosen von 0,2—0,3 ccm ist der Darm nach kurzer Zeit vollständig antianaphylaktisch für das gleiche

Serum, nicht aber für ein anderes Serum, mit dem das Tier ebenfalls in gleicher Weise sensibilisiert wurde.

Daß aber neben der spezifischen Antianaphylaxie eine aspezifische Antianaphylaxie tatsächlich auch vorkommt, läßt sich durch die Darmmethode ebenfalls nachweisen. Wenn ein Darmstück, das schon einmal spezifisch auf ein Antigen reagiert hat, auf ein zweites, mit dem es ebenfalls sensibilisiert wurde, weniger oder gar nicht mehr reagiert, so könnte man aus den oben angeführten Gründen glauben, daß der Shock des Darmes die Ursache für das Nichtreagieren auf das zweite Antigen sei. Eine Herabsetzung der Sensibilität für ein zweites Serum durch die Zugabe eines ersten ist aber auch bei Umgehung des Shocks möglich durch langsame Absättigung des Darmes für das erste Serum. Nur ist in diesem Falle eine viel größere Dosis zur Absättigung des ersten Serums und zu einer entsprechenden Herabsetzung der Sensibilität für das zweite Serum nötig. Die vorliegenden Versuche zeigen also deutlich einen großen quantitativen Unterschied zwischen der aspezifischen und der spezischen Antianaphylaxie. Sie bestätigen die Ansicht von Friedberger und seinen Mitarbeitern und von Massini. Wir stehen somit in direktem Gegensatz zu der p. 409 ff. angegebenen Anschauung von Bessau und seinen Mitarbeitern, die einen Unterschied zwischen spezifischer und aspezifischer Antianaphylaxie nicht anerkennen. Durch unsere Darmversuche läßt sich wenigstens die p. 411 wiedergegebene Ansicht Bessaus über die Entstehung der Antianaphylaxie direkt widerlegen. Bessau glaubt, daß der Grad der Antianaphylaxie lediglich von der Intensität des Shocks abhänge. Durch den Vergleich unserer Resultate der Versuche mit Shockwirkung mit denen mit Umgehung des Shocks müssen wir unbedingt der Ansicht Friedbergers beipflichten, daß der Grad der Antianaphylaxie lediglich abhänge von der bei der Reinjektion zugeführten Antigenmenge, deren Ort und dem Grade der dadurch bedingten Antikörperabsättigung, einerlei, ob durch ihre Zufuhr schwere Symptome ausgelöst werden oder die Injektion in einer Weise vorsichtig erfolgt, daß überhaupt das Tier bei der Reinjektion nicht sichtbar erkrankt.

Bei den Versuchen der ersten Versuchsreihe sehen wir, daß im allgemeinen die Reaktion auf dasjenige Antigen je-

weilen am stärksten ist, mit dem das Tier zuerst sensibilisiert wurde. Das erst eingeführte Antigen ruft im Darmversuch die größte Zuckung hervor und sättigt auch am meisten ab. Die Behauptung von Benjamin und Witzinger von der Konkurrenz der Antigene erhält durch die vorliegenden Versuche eine weitere Stütze. Man darf wohl annehmen, es erfolge (ceteris paribus) auf die erste Antigeninjektion die größte Antikörperproduktion.

Eine Injektion von Serumgemischen (Hs, Pfs und Mss) scheint eine ziemlich gleichmäßige Sensibilisierung gegenüber den drei Seren zu erzeugen.

Es scheint ferner, daß die Sensibilisierung gegenüber Hammelserum etwas leichter gelingt, als gegenüber Pferdeserum oder Menschenserum, doch sind unsere Versuche nicht zahlreich genug, um ein eindeutiges Urteil darüber fällen zu können.

Aus den Resultaten der zweiten Versuchsreihe sehen wir, daß man bei einem hochsensiblen einfach sensibilisierten Darme durch sehr große Dosen eines heterologen Serums einen aspezifischen anaphylaktischen Shock hervorrufen kann. Derselbe kann zugleich unter Umständen eine Herabsetzung der Sensibilität für das homologe Serum herbeiführen. Nötig zu diesen Versuchen sind einfach sensibilisierte Tiere, die einen sehr hohen Grad von Empfindlichkeit besitzen. Bei unseren Versuchen war der Darm so empfindlich, daß er schon auf einen Tropfen eines 10-fach mit Ringerlösung verdünnten homologen Serums mit einer starken Reaktion antwortete. Um dagegen bei einem Darmstück desselben Darmes eine aspezifische Reaktion zu erzeugen, war mindestens die sehr große Dosis von 0,5 ccm heterologen Serums nötig. Eine Herabsetzung der Sensibilität für das homologe Serum nach der Zugabe des heterologen war bei der Dosis von 0,5 ccm noch nicht bemerkbar. Die zweimalige Zugabe von 1,0 ccm heterologen Serums hat dagegen eine sehr starke, eventuell totale Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit zur Folge. Hierzu ist noch zu bemerken, daß die aspezifische Reaktion auch auf die Dosis von 1,0 ccm höchstens eine mäßige war. Es hat also die Darmschädigung durch den Shock an der Herabsetzung der Sensibilität nur einen geringen Anteil. Unsere Resultate sind somit eine Bestätigung der Versuche von Pfeiffer und Mita,

von Calvary, von Wendelstadt und Fellmer, Gay und Southard und von Weil, die zeigen, daß ein Uebergreifen von Antigen auf heterologe Antikörper möglich ist, und sogar zur Auslösung eines Shocks führen kann. Auch die Anschauung Doerrs, daß das Uebergreifen eines Antigens auf heterologe Antikörper von dem Grade der Sensibilisierung abhänge, stimmt mit unseren Versuchen überein. Wir können also der Ansicht Calvarys beistimmen, der die Anaphylaxie nur ein in quantitativer Beziehung spezifisches Phänomen nennt, müssen zugleich aber auch auf die enorme quantitative Differenz hinweisen, die wir bei der Auslösung des spezifischen und aspezifischen Shocks konstatieren.

Aus der dritten Versuchsreihe sehen wir, daß man die Anaphylaxie nicht beliebig steigern kann durch die Injektion wiederholter sehr großer Dosen. Wir stimmen damit überein mit Doerr, Weil, Dale und Thomsen. Unsere mit sehr großen Dosen (10,5 ccm) vorbehandelten Tiere zeigen nach verschiedenen Inkubationszeiten (26 und 50 Tage) nur eine sehr geringe Reaktionsfähigkeit. Die Reaktionsfähigkeit ist ganz bedeutend viel geringer, als bei Sensibilisierung mit mittleren Dosen (3,5 ccm). Es entsteht bei diesen mit sehr hohen Dosen sensibilisierten Tieren beinahe eine Reaktionslosigkeit, die wir als beginnenden Immunitätszustand bezeichnen möchten. Bei solchen Darmstücken gelingt die Absättigung sehr leicht schon durch kleine Dosen des Antigens. Selbst durch sehr große Dosen eines heterologen Serums findet keine Reaktion statt, auch hat die Zugabe des heterologen Serums auf die folgende homologe Reaktion keinen Einfluß. Eine aspezifische Reaktion und eine aspezifische Resistenz ließ sich bei diesen Versuchen nicht nachweisen. Wir sind hier im Gegensatz zu Dale, der beim Uterus solcher „immuner“ Tiere eine geringere Spezifität fand.

## Zusammenfassung.

Anaphylaxieversuche am Meerschweinchendarm.

1) Es lassen sich Meerschweinchen leicht mit drei verschiedenen Seren anaphylaktisch machen.

2) Die Reaktion ist im allgemeinen am stärksten auf dasjenige Antigen, mit dem zuerst sensibilisiert wurde.

3) Es besteht ein deutlicher quantitativer Unterschied zwischen spezifischer Antianaphylaxie und aspezifischer Antianaphylaxie.

4) Die Injektion eines heterologen Serums kann bei hochsensiblen Tieren einen anaphylaktischen Shock hervorrufen. Dieser aspezifische Shock ist stets ganz bedeutend geringer, als der spezifische. Der aspezische Shock kann zugleich eine Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit für das homologe Serum verursachen.

5) Mehrmalige Injektionen von sehr großen Dosen desselben Serums haben nur eine geringe Sensibilität zur Folge (Entstehung einer Immunität).

---

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Dr. Rudolf Massini für seine Anregung zu dieser Arbeit, sowie für seine Ratschläge und seine Hilfe in theoretischen und praktischen Fragen meinen besten Dank auszusprechen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.